

PCT

WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH
THE INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁷:

G01N 1/00, H01J 49/04, G01N 31/10, 35/02 A1

(11) International publication number: WO 00/65326

(43) International publication date: November 2, 2000

(21) International application number: PCT/EP00/03592

(22) International application date: April 20, 2000

(30) Priority data:

199 18 956.0 April 27, 1999 DE

(71) Applicant (*for all treaty nations except the US*): STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/applicants: (*only for US*): MAIER, Wilhelm, F. [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). ORSCHEL, Matthias [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). KLEIN, Jens [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). LETTMANN, Christian [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). SCHMIDT, Hans, Werner [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE).

(74) Attorneys: VON KREISLER, Alek, etc.; Deichmannhaus am Hauptbahnof, D-50667 Cologne (DE).

(81) Designated nations: CA, JP, US, European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published

With an international search report.

Prior to the expiration of the deadline that is permitted for amendments to the claims; publication will be repeated if amendments are made.

(54) Title: PROCESS FOR THE AUTOMATED INVESTIGATION OF THE CATALYTIC AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF THE COMPONENTS OF COMBINATORIAL LIBRARIES

(57) Summary:

Yougi Wang, et al.
Serial No. 09/652,489
Filed 3/31/2000
Our File SMX 3083.1 (99-104)
Ref. No. 6

The present invention describes an automatic process for the spatially resolved implementation of reactions on libraries of materials and the analysis of the products, which are formed, with the help of a simple robot system and an analysis apparatus, e.g. a mass spectrometer.

**Process for the automated investigation of the catalytic
and spectroscopic properties of the components of
combinatorial libraries**

The present invention describes an automatic process for the spatially resolved implementation of reactions on libraries of materials and the analysis of the products, which are formed, with the help of a simple robot system and an analysis apparatus, e.g. a mass spectrometer.

The process relates, in particular, to the determination of the activity and selectivity of solids or molecules as catalysts for gas phase reactions. As a result of the specific set-up, a commercial robot, pipette robot, or a commercial synthesis robot is used for positioning the measurement lines in order to investigate reactions on a combinatorial library in a spatially resolved manner. The special feature of the process resides in the simplicity of the set-up, in which no specific reactor is needed and the problem-free switching between synthesis and screening.

Combinatorial chemistry has become established as an important tool for the development of new compounds in the areas of organic, biochemical and pharmaceutical chemistry (e.g. Special issue: Combinatorial Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29; G. Lowe, *Chemical Society Reviews*, 1995, 24 (5), 309; S.R. Wilson, A.W. Czarnik, *Combinatorial Chemistry - Synthesis and Application*, John Wiley & Sons, 1997). However, in the area of the synthesis of inorganic solids and materials research as well as the development of catalysts, only a few examples are known, which combinatorial methods are used. The preparation of libraries of materials by physical evaporation methods via their combination with masking techniques or using wet chemical methods, via the use of ink jet techniques or the use of synthesis robots, forms part of the prior art. The sizes of these libraries vary from below 100 components to 25,000 components per library. An essential feature for the evaluation of such libraries is the analysis or the characterization of certain properties. Only minimal sample quantities are available as a result of the miniaturized dimensions that are necessary for the compilation of large libraries of materials.

At this time, only a few examples stand out in attempts to register the catalytic characteristics of materials within combinatorial libraries. Thus the heat of reaction, which is released can, with the help of emission-corrected IR thermography be spatially resolved and imaged with high sensitivity in gas-phase reactions with heterogenous catalysts (A. Holzwarth, H.-W. Schmidt, W.F. Maier, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2788) and in the liquid phase with homogenous catalysts and enzyme catalysts (M.T. Reetz, M.H. Becker, K.M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2792) reproduced on the components of a catalyst library. However, the use of IR thermography permits only statements regarding the relative activity of the components of a library. This is always insufficient when account has to be taken of secondary reactions or parallel reactions, such as e.g. total oxidation, in the search for selective oxidation catalysts. Therefore, it is desirable to have analytical processes in addition to IR thermography available that also permit chemical selectivities to be registered directly on the library in a spatially resolved manner and in a way that is as automated as possible.

The current studies of Weinberg et al. demonstrate the use of mass spectrometric methods for the

high speed screening of catalyst libraries (P. Cong, R.D. Doolen, Q. Fan, D.M. Giaquinta, S. Guan, E.W. McFarland, D.M. Poojary, K. Self, H.W. Turner, W.H. Weinberg, *Angew. Chem.* 1999, 111, 508; W.H. Weinberg, E.W. McFarland, P. Cong, S. Guan (Symyx Technologies), WO-A 98/15969 A2, 1998). Using mass spectrometry, Weinberg et al. detected the CO₂, which was formed, along with the educt gases during the oxidation of CO with O₂ or NO on metal alloys comprising Rh, Pd, Pt and Cu. The system, which is comprehensively specified in the above patent application for the spatially separated feeding in of educts and the running off of the products directly via a bored out hole in the mass spectrometer, is time consuming and expensive in terms of implementation. It is designed to permit statements still to be made even in the case of the smallest quantities of catalysts, which amount to 2-4 µg, on a catalyst element. Therefore a time consuming modification of the mass spectrometer by means of a second quadrupole diaphragm ("ion guide") is necessary together with the construction of a vacuum chamber system for the separated synthesis and sample pre-treatment and the actual process of testing in order, to permit direct transfer of the library from the preparation to the mass spectrometer. As a result, the handling of the sample from the outside and the generation of reaction conditions, which are close to those in practice, are both rendered very difficult. The published example (the oxidation of CO with O₂ or NO to give CO₂) differentiates only to catalyst activities and does not permit any statements regarding differences in selectivity among the individual members of the library. In the case of more complex reactions with several possible products, which are formed with widely differing selectivities or even with very similar selectivities but with yields that are frequently low, this method has failed previously because of the excessively small quantities of products.

Surprisingly, we have now discovered that the differing catalytic selectivity of materials for oxidation reactions can be registered reliably and fully automatically on a library with a simple analysis apparatus, e.g. a mass spectrometer, in combination with a synthesis robot. The essential advantage of the present invention resides in the simplicity of the set-up and the examination conditions. The components that are used by us are conventional laboratory tools (a pipette robot and a mass spectrometer). The robot is used to trigger the individual library components, to feed in the reaction gases via supply lines, which are in the form of capillaries, and to carry out measurements or to record reaction products via signal lines. All these lines for feeding in and running off materials are combined in a bundle of capillaries. For mass spectrometric investigations, the bundle of capillaries consists only of a gas supply capillary and a fine glass capillary through which the product mixture is sucked in and which is long enough to ensure the necessary difference in pressure between the vacuum of the mass spectrometer and the normal pressure of the library. It has been discovered that it is unnecessary to use a dedicated closed reactor for examining the library. During the measurements, the library is heated, from below, up to the reaction temperature. It is sufficient to cover the library with a and to introduce the bundle of capillaries into the bored holes, which are open at the top, with the help of the synthesis robot or a suitable mechanical arrangement and to measure the library successively while the reaction gases are flowing through. Using this simple set-up, it has already been possible to successfully measure both oxidation reactions and reduction reactions on libraries and to reliably record the differences in selectivity among the individual components of the library.

Example of a measurement arrangement in according to the invention:

Figure 1 shows the schematic set-up of our method. On the right hand side of Figure 1, the pipette-type dispensing needle of a commercial pipette robot has been exchanged for a modified bundle of capillaries. This bundle of capillaries consists of an outer, enveloping steel capillary with the same external diameter as the original robot capillary, which permits easy mutual exchange. The feed lines and run-off lines for supply, monitoring and measurement of the reaction are located on signal-carrying lines in the interior. These are freely selectable in the form of capillaries, light guides or electrical conductors depending on the way in which the reaction is being conducted. In the examples, one of the internal capillaries is used as the MS capillary line and of another as the educt feed line. For irradiation purposes, as well as for photo-reactions and spectroscopic analysis (IR, VIS, UV, Raman) a light guide can be incorporated into the bundle. As a result of the incorporation of suitable capillaries into the bundle of capillaries, all other methods of analysis that can be regulated via capillaries, such as gas chromatography, HPLC, GC-MS and capillary electrophoresis, can be used for evaluating libraries of materials.

The system is designed in a way that it can be incorporated into the robot's line system and it can be moved fully automatically to the components of the library. The library of materials can be thermostatically regulated in the range from 20°C to 1,000°C by means of a heating plate. A perforated ceramic cover mask minimizes the release of thermal radiation above the carrier material of the library. This lies on the library but leaves the individual points of the library open as a consequence of an identical arrangement of holes in the mask. The holes in the ceramic mask on the library permit precise positioning of the bundle of capillaries closely over the individual components in the library. The accurate feeding in of the reactants takes place through the gas feed line capillary (right hand side of Figure 1). Flexible supply lines are used as the feed capillaries, in order not to impair the mobility of the robot in the case of xyz movements. The composition of the product mixture can be determined via the MS capillary, and it can be identified by means of suitable m/z signals. The library of materials can optionally be tested completely on a point-by-point basis, or a particular selection of the library can be tested. This permits e.g. a meaningful combination with emission-corrected IR thermography since then only those library components, which are with certainty catalytically active, still need to be tested in terms of their catalytic selectivity. In the investigation of the selective oxidation of propene with air on different amorphous micro-porous mixed oxide (AMM) catalysts that are shown in Example 2, it was possible to demonstrate clearly and reproducibly the selectivity, known from the literature, for the various active components. This example, whose conventional implementation took several months during a doctoral study, [H. Orzesek, Univ. GH Essen, 1998] could be carried out combinatorially within a few hours. This shows impressively the saving in time enabled by combinatorial studies.

A further advantage of the measurement arrangement comes into effect in particular when the pipette robot, is also used for preparing the library since the location-specific parts of the synthesis program can then be used for analysis as well (see Example 1). The switching between fully automatic material synthesis and fully automatic reaction screening succeeds by simply exchanging the pipette capillaries for the bundle of capillaries. The system is also suitable for measuring more than one component at the same time. In order to do this, only one bundle of capillaries has to be exchanged for an array of bundles of capillaries. This system can also be combined with spectroscopic analysis procedures. This makes it possible to monitor the UV spectra, the Vis spectra, the Raman spectra and the IR spectra of the products and also those of

the surface of the individual components in the library *in situ*, i.e. during the reaction, in a spatially resolved and temporally resolved manner. Photo-catalysis can also be implemented combinatorially in this way if a light guide is added to the bundle of capillaries for the investigation. Irradiation with lasers for the purpose of reaction activation, material modification and spectroscopic characterization can also be achieved very simply in this way. The process is limited in so far as it does not permit investigations under pressure. The process can be carried out in the absolute exclusion of atmospheric oxygen or under a protective gas by providing the relatively small synthesis robot with a suitable gas-tight envelope, such as e.g. a glove box or a plexiglass housing.

Embodiments

Example 1: Preparation of a library for the catalysis of the combustion of methane

A slate plate, which was used as the carrier plate (10 cm diameter) with 2 mm deep bored out holes (diameter: 2 mm), was positioned in the pipette robot, and was then filled with the solutions that were required for the synthesis of the catalysts. The synthesis of the catalysts was based on the sol/gel process. In order to protect the bored out holes in the plate during filling, the slate plate was covered over with correspondingly perforated Teflon, Viton and steel discs that were pressed on with corresponding screw fittings. SiO_2 , TiO_2 , ZrO_2 and Al_2O_3 in a variable composition (A_xB) were selected as the basic materials for the library. The alkoxide precursors $\text{Si}(\text{OEt})_4$, $\text{Ti}(\text{O}^n\text{Pr})_4$, $\text{Zr}(\text{O}^n\text{Pr})_4$ and $\text{Al}(\text{O}^{\text{sec}}\text{Bu})_3$, were introduced in the form of a solution in alcohol. Pt, Pd, Ru and Rh in the form of alcoholic solutions of the salts of these metals were then used as the catalytically active centers. Using a computer program, 585 sol/gel mixtures were then introduced, from these alcoholic solutions via the synthesis robot, into the individual library holes. The plan for occupying these holes with the various substances is illustrated in Figure 2. The subscripted index in Figure 2 indicates the molar ratio of the basic oxides. The active metal content, which is indicated by the noble metal salts in Figure 3, amounted to 3 mol% in all the materials. Following the fully automatic addition of all the sol/gel components, the library was pre-dried for 1 day at room temperature and then for 2 hours at 65°C. After removing the masks, final calcination of the library (slate plate) took place at 250°C over a period of 3 hours.

Example 2: Investigation of the combustion of methane

The catalyst library was fixed on the heating block and suitably arranged in the pipette robot. The library was covered with ceramic and brass masks that had been correspondingly bored through (see Figure 3). The pipette robot was provided with the required bundle of capillaries and the positions, subject of the investigation, were read out from the synthesis program in the controlling computer.

A methane/synthetic air ratio of 0.02 using a total flow of 7 ml/minute was set up in the feed capillary via mass flow regulators. Product formation was registered mass spectrometrically with the mass signal for CO_2 ($m/z = 44$).

The materials were investigated in steps of 10 or 50°C, over a temperature range from 250°C to

600°C. Whereas distinct activity was recognizable only at higher temperatures, in excess of 300°C, in the case of many components, other components did not exhibit any activity over the entire temperature range.

Figure 4 shows typical results at the point in the library [that is located] on the 2nd line and in the 2nd column in System 7. This is a ternary mixture (20 mol% ZrO₂, 79 mol% Al₂O₃, and 1 mol% SiO₂) that contains 3 mol% of Pt^{IV} as the catalytically active component. Catalytic combustion can be seen clearly, starting from 300°C, on the basis of the CO₂ peak (m/z 44); the formation of carbon dioxide is constant at 320°C.

Example 3: Oxidation of propene

The procedure followed was generally as described in Example 2. In addition to the products of total oxidation (CO and CO₂), various main products can arise to different extents in the case of this reaction, and these are capable of being identified on the basis of their typical mass signals: acrolein (m/z = 56); 1,5-hexadiene (m/z = 67); benzene (m/z = 78); and allyl alcohol or propene oxide (m/z = 58). As the library, a slate plate with 33 different AMM catalysts (2.5 mg in each case) was used (Table 1).

Table 1: AMM catalyst library*

	1	2	3	4	5	6
1	Sc ₂ Si	Y ₂ Si	V ₅ Si	Ta ₂ Si	Cr ₂ Si	Fe ₂ Si
2	Co ₂ Si	Rh ₂ Si	Ni ₂ Si	Cu ₆ Si	Ag ₂ Si	Au ₂ Si
3	In ₂ Si	Si	Sn ₅ Si	Bi ₁₀ Si	Te ₂ Si	W ₃ Si
4	W ₃ Zr	Mo ₃ Ti	Mo ₃ Zr	Sb ₃ Ti	Sb ₃ Zr	Cu ₃ Ti
5	Cu ₃ Zr	In ₃ Ti	In ₃ Zr	Re ₃ Ti	Re ₃ Zr	Cr ₃ Ti
6	Cr ₃ Zr	Fe ₃ Ti	Fe ₃ Zr			

* amorphous, micro-porous mixed oxides; the subscripted number indicates the % molar proportion of the catalytically active metal oxide; the matrix oxide content in % is found from the difference relative to 100% (e.g. Fe₃Zr = 3% FeO_x in 97% ZrO₂).

A propene/synthetic air ratio of 0.4 was set up in the feed capillary at a total flow of 7 ml/minute via mass flow regulators. The reaction was investigated at 450, 500 and 550°C. A selection of typical results is illustrated in Figure 5 (500°C). The differing selectivity of the various catalyst materials can be seen clearly. The results that are illustrated in Figure 6 reproduce, nearly perfectly, the results that are already known on a laboratory scale for the same reaction in a conventional flow-type tubular reactor (approximately 500 mg of catalyst by mass; V/t = 200 ml/minute) (Orzesek, Dissertation, University GH Essen, 1998; Orzesek et al., Chem. Eng. Technol., being printed).

Example 4: Hydrogenation reaction

Analogous to Example 1, a mixture of propane at 1 ml/minute and H₂ at 2.5 ml/minute was flowed over the components on a library of amorphous micro-porous mixed oxides (2.5 mg in each case) (temperature 70°C). In the case of the AMM-Pd₁Si and AMM-Pt₂Si mixtures, an intense signal was found in the MS at m/z = 29 (significant for the formation of n-propane). In the case of AMM-Pt₁Ti and AMM-Pd₁Ti, only a weak m/z = 29 signal was detectable but no significant signal was found correspondingly in any of the other components that were measured.

Example 5: Photocatalysis

Analogous to Example 1, air, which contained acetone and water, was allowed to flow over a library with TiO₂ catalysts at a temperature of 30°C. The bundle of capillaries contained a light guide in addition to the MS capillary and the gas feed line, in which the surface of the components was intensively irradiated with light via the light guide (light source: 50 W halogen incandescent lamp with a focussing device; internal diameter of the light guide: 1 mm). A decrease in acetone concentration (m/e = 58) was found reproducibly in the mass spectrometer when switching on the light source.

Example 6: Oxidation of propene investigated with a double focussing mass spectrometer

Whereas the gaseous products, formed in Examples 2-5, were analyzed with the help of a simple mass spectrometer, Example 6 shows the advantages of using a mass spectrometer with a higher sensitivity and better resolution. Thus, instead of a simple mass spectrometer, for example, a double focussing sector field apparatus or an ion cyclotron resonance mass spectrometer (ICR-MS) that is connected to the analysis robot via the capillary can be used. The use of such items of apparatus has the advantage of drastically increased sensitivity and analytical resolution. This means that work with significantly smaller quantities of catalysts or a smaller total surface area is possible and that MS fragments of the same mass but with a different chemical composition, such as e.g. carbon monoxide, ethylene and nitrogen (all with m/z = 28), can be registered in a base-line resolved manner in combinatorial experiments. The sensitivity of the measurements is so high that even glassy catalysts, in the form, in which these are often produced in robot-controlled syntheses, still result in product intensities, which can be measured reliably by MS, using quantities that are < 0.1 mg. Whereas only gaseous products were analyzed with an unheated capillary in Examples 2-5, a heated capillary is used in Example 6, which permits compounds to be detected that are volatile only with difficulty.

The procedure followed is generally as in Example 3, but a double focussing mass spectrometer (resolution to 10,000) was used instead of the gas analysis apparatus that was utilized in Examples 1-5. An AMM library, which was prepared by means of robot syntheses and which was comparable to that in Example 2 though with smaller quantities of catalysts, served as the library. The catalysts were no longer present in powder form as in Examples 1-5 (2.5 mg in each case) but in the form of a glassy layer in quantities of 0.2-1 mg. The capillaries between the robot and the mass spectrometer were connected to a 2 m thermo-element (1 mm in diameter) in a shrink-fitting tube and then heated to temperatures up to 250°C by applying a voltage. Even products that are volatile only with difficulty can be analyzed as a result of heating the capillary.

It was found in simple tests using this heated capillary, for example, that phenol in the air above a phenol-containing bottle or glycol above a glycol-containing bottle are detectable in the MS. Experiments with the quadrupole mass spectrometer that was used in Examples 1-5 showed no measurable intensities (excessively poor signal/noise ratio). Figure 6 shows - by means of selected product spectra that were now obtained with the sector field mass spectrometer - that acrolein ($m/z = 56$) or benzene ($m/z = 78$), respectively, are formed selectively on the individual catalysts. The diagram shows that catalytic activity and selectivity are recognizable reliably even on the smallest quantities of catalysts.

Patent claims

1. Process for the automated implementation of reactions on libraries of materials and for the analysis of the products, which are formed during these reactions, with the help of a robot system, characterized in a set of feed lines for the reaction substances and run-off lines for the reaction products and/or signal-carrying lines are arranged in a bundle or several such sets are arranged in several bundles of capillaries that the robot system positions over the individual components of the library of materials in a temporally sequential manner or, respectively, over several components at the same time.
2. Process in accordance with Claim 1, characterized in that the components of the library of materials are accommodated in the bored out holes of a plate or they are covered by a perforated plate, and the robot positions the bundles of capillaries in the bored out openings with the components of the library of materials.
3. Process in accordance with Claims 1-2, characterized in that a run-off line, for the reaction products, in the bundle of capillaries leads to an analysis apparatus.
4. Process in accordance with Claim 3, characterized in that the analysis apparatus is a mass spectrometer, a chromatograph or a combination of both.
5. Process in accordance with Claim 1, characterized in that a signal-carrying line, in the form of a light guide, in the bundle of capillaries is used for irradiating the components of the library of materials with electromagnetic radiation.
6. Process in accordance with Claim 1, characterized in that a signal-carrying line, in the form of a light guide, in the bundle of capillaries leads to a detector.
7. Process in accordance with Claim 6, characterized in that the detector is a UV spectrometer, a VIS spectrometer, an IR spectrometer or a Raman spectrometer.
8. Process in accordance with Claims 1-7, characterized in that the course of the reaction is registered as a function of time.
9. Process in accordance with Claims 1-8, characterized in that the library of materials is fixed on a plate that is capable of being heated.
10. Process in accordance with Claims 1-9, characterized in that the components of the library of materials are catalysts, sensors or phosphors.
11. Process in accordance with Claim 1, characterized in that the reactions are oxidation or reduction reactions in the gas phase that are carried out directly on the open library.
12. Process in accordance with Claim 1, characterized in that a pipette robot, in which the pipette has been replaced by a bundle of capillaries for the feed lines and run-off lines and/or signal-carrying lines, is used as the robot system.

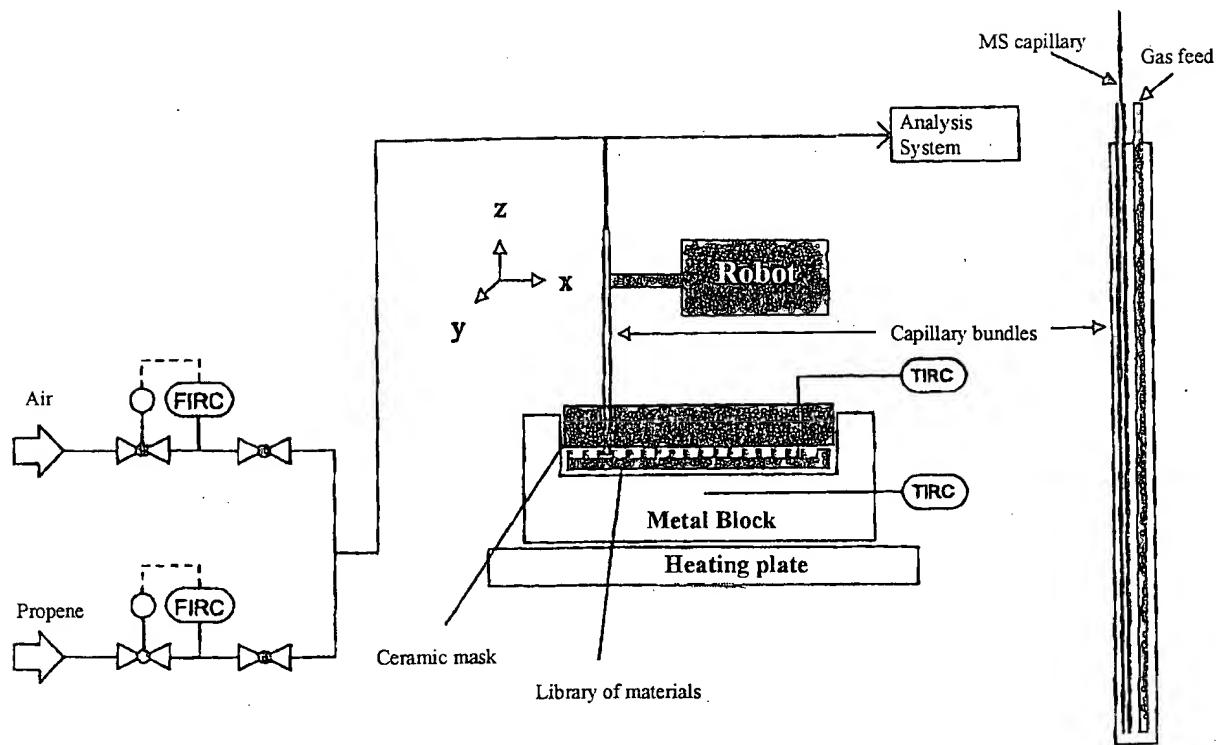


Figure 1/6: Example of a measurement set-up

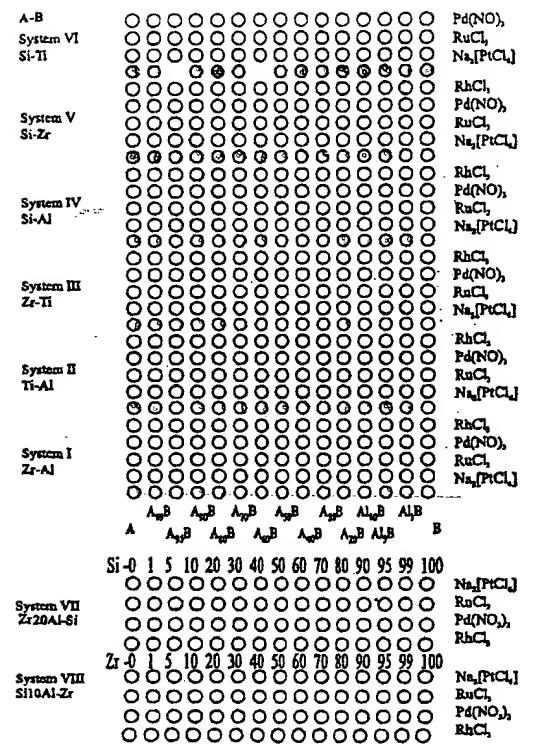


Figure 2/6: Plan for occupying the catalyst library

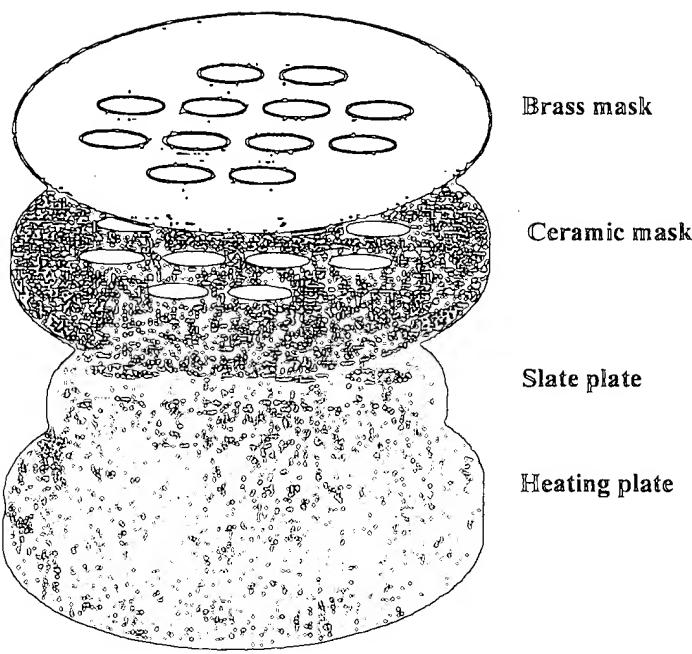


Figure 3: Schematic set-up of the library for carrying out and investigating reactions

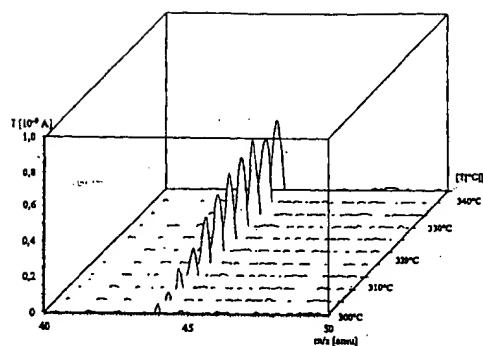


Figure 4: Mass spectra of the distribution of products from the reaction of propene with air over the library component AMM-Pt₁Si₁Zr₂₀Al as a function of temperature

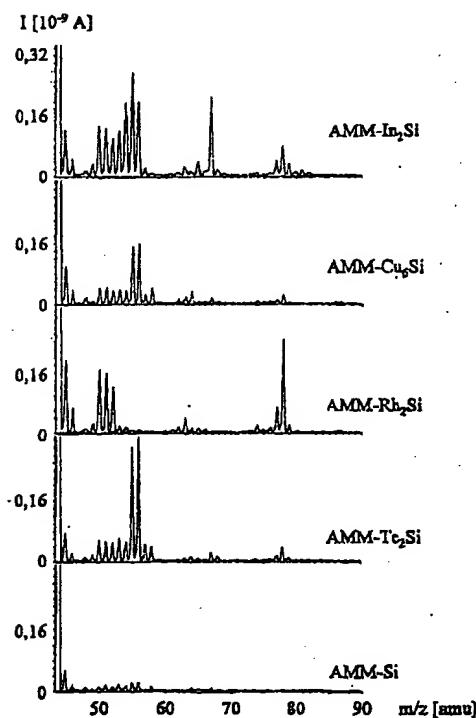


Figure 5: Selected mass spectra of the distribution of products from Example 2, measured at 500°C

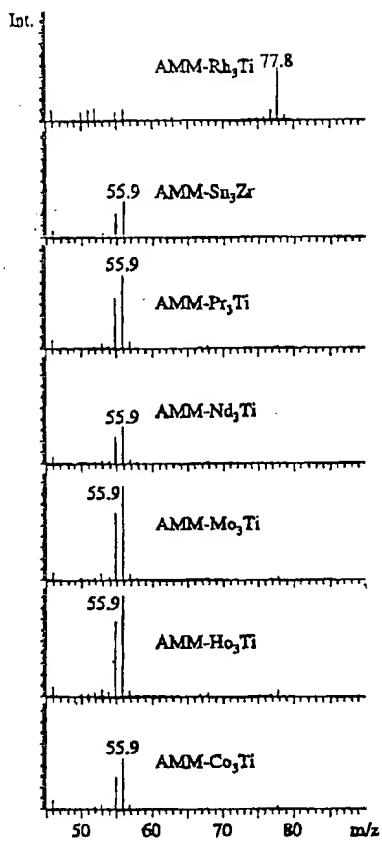


Figure 6: Spectra of the products on selected catalyst components (catalyst quantity < 1 mg) in the case of the oxidation of propene by air at 500°C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

99-104

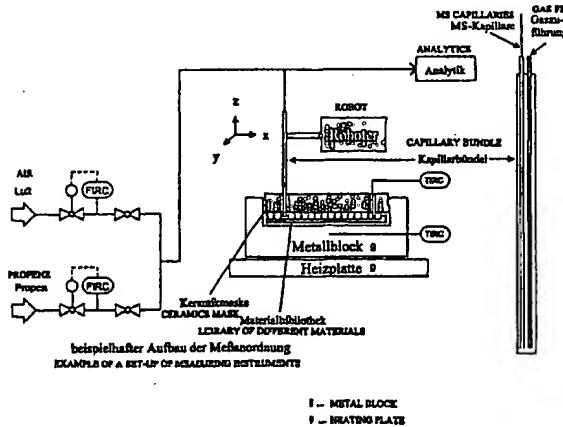
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/65326
G01N 1/00, H01J 49/04, G01N 31/10, 35/02		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03592	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 2000 (20.04.00)	
(30) Prioritätsdaten: 199 18 956.0 27. April 1999 (27.04.99) DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE).	Yougi Wang, et al. Serial No. 09/652,489 Filed 3/31/2000 Our File SMX 3083.1 (99-104) Ref. No. 6
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): MAIER, Wilhelm, F. [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). ORSCHEL, Matthias [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). KLEIN, Jens [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). LETTMANN, Christian [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE). SCHMIDT, Hans, Werner [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim/Ruhr (DE).	
(74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-50667 Köln (DE).	

(54) Title: AUTOMATED METHOD FOR EXAMINING CATALYTIC AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF THE COMPONENTS OF COMBINATORIAL LIBRARIES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR AUTOMATISIERTEN UNTERSUCHUNG KATALYTISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER EIGENSCHAFTEN DER KOMPONENTEN KOMBINATORISCHER BIBLIOTHEKEN



(57) Abstract

The invention relates to an automated method for carrying out reactions with a high spatial resolution on libraries of different materials and analysis of the products obtained using a simple robot system and an analyzer, for example a mass spectrometer.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein automatisches Verfahren zur ortsaufgelösten Durchführung von Reaktionen auf Materialbibliotheken und Analyse der entstehenden Produkte mit Hilfe eines einfachen Robotersystems und eines Analysegeräts, z.B. eines Massenspektrometers.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Verinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Nenzeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur automatisierten Untersuchung katalytischer und spektroskopischer Eigenschaften der Komponenten kombinatorischer Bibliotheken

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein automatisches Verfahren zur ortsaufgelösten Durchführung von Reaktionen auf Materialbibliotheken und Analyse der entstehenden Produkte mit Hilfe eines einfachen Robotersystems und eines Analysegeräts, z. B. eines Massenspektrometers.

Das Verfahren bezieht sich im besonderen auf die Bestimmung der Aktivität und Selektivität von Feststoffen oder Molekülen als Katalysatoren für Gasphasenreaktionen. Durch den speziellen Aufbau wird ein kommerzieller Pipettier- oder Syntheseroboter zur Positionierung der Meßleitungen eingesetzt, um Reaktionen auf einer kombinatorischen Bibliothek ortsaufgelöst zu untersuchen. Die Besonderheit des Verfahrens liegt in der Einfachheit des Aufbaus, das keinen speziellen Reaktor benötigt, sowie des problemlosen Wechsels zwischen Synthese und Screening.

Während sich die kombinatorische Chemie in Bereichen der organischen, biochemischen und pharmazeutischen Chemie als ein wichtiges Werkzeug zur Entwicklung neuer Verbindungen etabliert hat (z.B. Special issue: *Combinatorial Chemistry, Acc. Chem. Res.*, 1996, 29; G. Lowe, *Chemical Society Reviews*, 1995, 24 (5), 309; S. R. Wilson, A. W. Czarnik, *Combinatorial Chemistry - Synthesis and Applikation*, John Wiley & Sons, 1997), sind auf dem Gebiet der anorganischen Festkörpersynthese und Materialforschung sowie der Katalysatorenentwicklung nur wenige Beispiele bekannt, bei denen kombinatorische Methoden zum Einsatz kommen. Stand der Technik ist die Herstellung von Materialbibliotheken durch physikalische Aufdampfmethoden durch die Kombination mit Maskierungstechniken, oder naßchemisch durch den Einsatz von Ink-Jet-Techniken oder die Verwendung von Syntheserobotern. Bibliotheksgrößen variieren hier von unter 100

Komponenten bis 25.000 Komponenten je Bibliothek. Essentiell für die Auswertung solcher Bibliotheken ist die Analyse bzw. Charakterisierung bestimmter Eigenschaften. Aufgrund der miniaturisierten Dimensionen, die zur Erstellung großer Materialbibliotheken notwendig sind, stehen nur minimale Probenmengen zur Verfügung.

Bei dem Bestreben, das katalytische Verhalten von Materialien innerhalb kombinatorischer Bibliotheken zu erfassen, stechen bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Beispiele heraus. So läßt sich die freiwerdende Reaktionswärme auf den Komponenten einer Katalysatorbibliothek mit Hilfe der emissionskorrigierten IR-Thermographie ortsaufgelöst und mit hoher Empfindlichkeit in Gasphasen-Reaktionen mit heterogenen (A. Holzwarth, H.-W. Schmidt, W.F. Maier, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2788) und in flüssiger Phase mit homogenen und Enzymkatalsatoren (M.T. Reetz, M.H. Becker, K.M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2792) abbilden. Die Verwendung der IR-Thermographie erlaubt jedoch nur Aussagen über die relative Aktivität der Komponenten einer Bibliothek. Dies ist immer ungenügend, wenn mit Folge- oder Parallelreaktionen gerechnet werden muß, wie z.B. der Totaloxidation bei der Suche nach selektiven Oxidationskatalysatoren. Es ist daher wünschenswert, neben der IR-Thermographie über Analysenverfahren zu verfügen, die es erlauben, auch chemische Selektivitäten ortsaufgelöst direkt auf der Bibliothek möglichst automatisiert zu erfassen.

Die aktuellen Arbeiten von Weinberg et al. zeigen die Anwendung massenspektrometrischer Methoden zur Hochgeschwindigkeitsrasterung von Katalysator-Bibliotheken (P. Cong, R.D. Doolen, Q. Fan, D.M. Giaquinta, S. Guan, E.W. McFarland, D.M. Poojary, K. Self, H.W. Turner, W.H. Weinberg, *Angew. Chem.* 1999, 111, 508, W.H. Weinberg, E.W. McFarland, P. Cong, S. Guan (Symyx Technologies), WO-A 98/15969 A2, 1998). Wein-

berg und Mitarbeiter wiesen bei der CO-Oxidation mit O₂ oder NO an Metallelegierungen aus Rh, Pd, Pt und Cu das gebildete CO₂ sowie die Eduktgase massenspektrometrisch nach. Das in obiger Patentanmeldung ausführlicher beschriebene System zur örtlich separierten Eduktzuführung und Produktabführung direkt via Bohrung in das Massenspektrometer ist in der Ausführung aufwendig und teuer. Es ist darauf ausgelegt, auch bei kleinsten Katalysatormengen von 2-4µg auf einem Katalysatorelement noch Aussagen zuzulassen. Damit ist eine aufwendige Modifizierung des Massenspektrometers um eine zweite Quadrupolblende („ion guide“) und die Konstruktion eines Vakuumkammersystems zur getrennten Synthese, Probenvorbehandlung und dem eigentlichen Testen nötig, um so einen direkten Transfer der Bibliothek aus der Präparation zum Massenspektrometer zu ermöglichen. Dadurch wird sowohl die Handhabung der Probe von außen als auch die Erzeugung praxisnaher Reaktionsbedingungen sehr erschwert. Das publizierte Beispiel (CO-Oxidation mit O₂ oder NO zu CO₂) unterscheidet nur Katalysatoraktivitäten und läßt keine Aussagen über Selektivitätsunterschiede der einzelnen Bibliotheksmitglieder zu. Bei komplexeren Reaktionen mit mehreren möglichen Produkten, die mit stark unterschiedlichen oder auch sehr ähnlichen Selektivitäten bei oft geringen Ausbeuten gebildet werden, versagt diese Methode bisher aufgrund der zu kleinen Produktmengen.

Wir haben nun überraschenderweise gefunden, daß mit einem einfachen Analysegerät, z. B. einem Massenspektrometer, in Kombination mit einem Syntheseroboter die unterschiedliche katalytische Selektivität von Materialien auf einer Bibliothek für Oxidationsreaktionen zuverlässig und vollautomatisch erfasst werden kann. Der wesentliche Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt in der Einfachheit des Aufbaus und der Untersuchungsbedingungen. Die von uns verwendeten Komponenten sind laborübliche Gerätschaften (Pipettierroboter und Massenspektrometer). Der

Roboter wird eingesetzt, um die einzelnen Bibliothekskomponenten anzusteuern, über Versorgungsleitungen in Form von Kapillaren Reaktionsgase zuzuführen, über Signalleitungen Messungen durchzuführen oder Reaktionsprodukte aufzunehmen. Alle diese Zu- und Abführungen sind in einem Bündel von Kapillaren zusammengefaßt. Für massenspektrometrische Untersuchungen besteht das Kapillarbündel lediglich aus einer Gasversorgungskapillare und einer feinen Glaskapillare, über die das Produktgemisch angesaugt wird und das lang genug ist, um den nötigen Druckunterschied zwischen dem Vakuum des Massenspektrometers und dem Normaldruck der Bibliothek zu gewährleisten. Es wurde gefunden, daß es nicht nötig ist, einen eigenen geschlossenen Reaktor für die Untersuchung der Bibliothek einzusetzen. Während der Messungen wird die Bibliothek von unten auf Reaktionstemperatur beheizt. Es genügt, die Bibliothek mit einer durchbohrten Scheibe abzudecken und in die nach oben offenen Bohrungen das Kapillarbündel mit Hilfe des Syntheseroboters oder einer geeigneten Mechanik einzuführen und die Bibliothek während des Besträmens mit den Reaktionsgasen sukzessive zu vermessen. Mit diesem einfachen Aufbau ist es bereits gelungen, sowohl Oxidations-, als auch Reduktionsreaktionen auf Bibliotheken zu vermessen und Selektivitätsunterschiede der einzelnen Bibliothekskomponenten zuverlässig zu dokumentieren.

Beispiel einer erfindungsgemäßen Meßanordnung:

Figur 1 zeigt den schematischen Aufbau unserer Methode. In einem kommerziellen Pipettierroboter ist die Pipettieradel des Roboters gegen das modifizierte Kapillarbündel auf der rechten Seite von Figur 1 ausgetauscht. Dieses Kapillarbündel besteht aus einer äußeren, umgebenden Stahlkapillare mit dem gleichen Außendurchmesser wie die Originalroboterkapillare, was den problemlosen gegenseitigen Wechsel ermöglicht. Im Inneren befinden sich die zur Versorgung, Überwachung und Messung der Reaktion nötigen Zu- und Ableitungen auf signalführende Leitungen. Diese sind in Form von

Kapillaren, Lichtleitern oder elektrischen Leitern je nach Reaktionsführung frei wählbar. In den Beispielen wird eine der innenliegenden Kapillaren als Führung für die MS-Kapillare und eine andere als Eduktzuleitung genutzt. Zur Bestrahlung für Photoreaktionen ebenso wie zur spektroskopischen Analyse (IR, VIS, UV, Raman) kann ein Lichtleiter in das Bündel eingebaut werden. Auch alle anderen über Kapillaren ansteuerbaren Analysenmethoden, wie Gaschromatographie, HPLC, GC-MS und Kapillarelektrophorese, lassen sich durch den Einbau geeigneter Kapillaren in das Kapillarbündel zur Auswertung von Materialbibliotheken nutzen.

Das System ist so ausgelegt, daß es in die Roboterführung eingebaut werden und vollautomatisch zu den Bibliothekskomponenten bewegt werden kann. Die Materialbibliothek kann über eine Heizplatte im Bereich von 20°C bis 1000°C temperiert werden. Die Temperaturabstrahlung über dem Trägermaterial der Bibliothek wird durch eine mit Bohrungen versehene Keramikabdeckmaske minimiert. Diese liegt auf der Bibliothek, läßt aber die einzelnen Bibliothekspunkte infolge der identischen Lochmaskenanordnung frei. Die Bohrungen auf der Bibliothek in der Keramikmaske erlauben eine präzise Positionierung des Kapillarbündels in der Bibliothek dicht über den einzelnen Komponenten. Die genaue Dosierung der Reaktanden erfolgt durch die Gaszuführungskapillare (rechte Seite von Figur 1). Als zuführende Kapillaren werden flexible Zuleitungen benutzt, um die Beweglichkeit des Roboters bei xyz-Bewegungen nicht zu beeinträchtigen. Über die MS-Kapillare kann die Zusammensetzung des Produktgemisches bestimmt und anhand geeigneter m/z-Signale identifiziert werden. Wahlweise kann die Materialbibliothek komplett Punkt für Punkt oder nur eine bestimmte Auswahl der Bibliothek abgetestet werden. Dies ermöglicht z.B. die sinnvolle Kombination mit emissionskorrigierter IR-Thermographie, da dann nur noch die mit Sicherheit katalytisch aktiven Bibliothekskomponenten auf ihre katalytische Selektivität untersucht werden müssen. In der im Beispiel 2 aufgeführten Untersuchung

der selektiven Oxidation von Propen mit Luft an unterschiedlichen amorphen mikroporösen Mischoxid-(AMM)-Katalysatoren konnte die literaturbekannte Selektivität der unterschiedlichen Aktivkomponenten eindeutig und reproduzierbar nachgewiesen werden. Dieses Beispiel, dessen konventionelle Durchführung während einer Doktorarbeit [H. Orzesek, Univ. GH Essen, 1998] mehrere Monate in Anspruch nahm, konnte kombinatorisch innerhalb weniger Stunden durchgeführt werden. Dies dokumentiert eindrucksvoll die mögliche Zeitersparnis durch kombinatorisches Arbeiten.

Ein weiterer Vorteil der Meßanordnung kommt insbesondere dann zum Tragen, wenn auch zur Herstellung der Bibliothek der Pipetierroboter eingesetzt wurde, da dann die ortspezifischen Teile des Syntheses-Programms auch für die Analyse genutzt werden können (siehe Beispiel 1). Der Wechsel zwischen vollautomatischer Materialsynthese und vollautomatischem Reaktionsscreening gelingt durch den simplen Austausch von Pipettenkapillare durch das Kapillarbündel. Das System ist auch geeignet, um mehr als eine Komponente gleichzeitig zu vermessen. Hierzu muß nur das eine Kapillarbündel gegen ein Kapillarbündel-Array ausgetauscht werden. Das System läßt sich auch mit spektroskopischen Analysenverfahren kombinieren. Es wird damit möglich, UV-, Vis-, Raman- und IR-Spektren von Produkten als auch von der Einzelkomponentenoberfläche in der Bibliothek *in situ*, also während der Reaktionen, orts- und zeitaufgelöst zu verfolgen. Auch Photokatalyse ist so kombinatorisch durchführbar, wenn dem Kapillarbündel zur Untersuchung ein Lichtleiter beigefügt wird. Auch die Bestrahlung mit Lasern zur Reaktionsaktivierung, Materialsveränderung und zur spektroskopischen Charakterisierung läßt sich auf diese Weise sehr einfach realisieren. Das Verfahren ist insofern beschränkt, als es keine Untersuchungen unter Druck zuläßt. Unter absolutem Ausschuß von Luftsauerstoff oder unter Schutzgas kann gearbeitet werden, indem der relative kleine Synthese-

roboter mit einer geeignete gasdichten Umhüllung zugeben wird, wie z.B. einer Glove-Box oder einem Plexiglasgehäuse.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: Bibliotheksherstellung zur Katalyse der Verbrennung von Methan

Als Trägerplatte wurde eine Schieferplatte (10 cm Durchmesser) mit 2 mm tiefen Bohrungen (Durchmesser 2 mm) im Pipettierroboter positioniert und mit den, für Katalysatorsynthese nötigen Lösungen gefüllt. Die Katalysatorsynthese basierte auf dem Sol-Gel-Verfahren. Zum Schutz der Bohrungen in der Platte während der Befüllung wurde die Schieferplatte mit entsprechend durchbohrten Teflon-, Viton- und Stahlscheiben abgedeckt die durch entsprechende Verschraubungen angepreßt wurden. Als Basismaterialien für die Bibliothek wurden SiO_2 , TiO_2 , ZrO_2 und Al_2O_3 in variierender Zusammensetzung (A_xB) gewählt. Die Alkoxidvorstufen $\text{Si}(\text{OEt})_4$, $\text{Ti}(\text{O}^n\text{Pr})_4$, $\text{Zr}(\text{O}^n\text{Pr})_4$ und $\text{Al}(\text{O}^{sec}\text{Bu})_3$ wurden in alkoholischer Lösung vorgelegt. Als katalytisch aktive Zentren wurden dann Pt, Pd, Ru und Rh in Form von alkoholischen Metallsalzlösungen verwendet. Per Computerprogramm wurden mit dem Syntheseroboter aus diesen alkoholischen Lösungen 585 Sol-Gel-Mischungen in den einzelnen Bibliothekslöchern vorgelegt. Der Belegungsplan ist in Figur 2 dargestellt. Der tiefgestellte Index in Figur 2 gibt das molare Verhältniss der Basisoxide wieder. Der Aktivmetallgehalt, angedeutet durch die Edelmetallsalze in Figur 3, betrug in allen Materialien 3 mol%. Nach vollautomatischer Addition aller Sol-Gel-Komponenten wurde die Bibliothek 1 Tag bei Raumtemperatur und 2h bei 65°C vortrocknet. Nach Abnahme der Masken erfolgte die endgültige Kalzinierung der Bibliothek (Schieferplatte) bei 250°C für 3h.

Beispiel 2: Untersuchung der Verbrennung von Methan

Die Katalysatorbibliothek wurde auf dem Heizblock fixiert und im Pipettierroboter passend angeordnet. Die Bibliothek wurde mit entsprechend durchbohrten Keramik- und Messingmasken abgedeckt (siehe Figur 3). Der Pipettierroboter wurde mit dem benötigten Kapillarbündel versehen und die zu untersuchenden Positionen im Steuercomputer aus dem Syntheseprogramm abgerufen.

Über Massendurchflussregler wurde ein Methan / synthetische Luft-Verhältniss von 0,02 bei einem Gesamtfluß von 7ml/min in der zuführenden Kapillare eingestellt. Die Produktbildung wurde massenspektrometrisch anhand des Massensignals für CO₂ (m/z = 44) registriert.

Die Materialien wurden in Schritten von 10 bzw. 50 °C über einen Temperaturbereich von 250°C bis 600 °C untersucht. Während bei vielen Komponenten eine deutliche Aktivität erst bei höheren Temperaturen über 300 °C erkennbar war, zeigten andere Komponenten über den gesamten Temperaturbereich keine Aktivität.

Figur 4 zeigt typische Ergebnisse an dem Bibliothekspunkt in der 2. Zeile und 2.Spalte in System 7. Es handelt sich dabei um eine ternäre Mischung (20mol-% ZrO₂, 79mol-%Al₂O₃, 1mol-% SiO₂), die als katalytisch aktive Komponente 3mol-% Pt^{IV} enthält. Deutlich zu sehen am CO₂-Peak (m/z 44) ist die katalytische Verbrennung ab 300°C, bei 320°C ist die Kohlendioxidbildung konstant.

Beispiel 3: Oxidation von Propen

Allgemein wurde wie in Beispiel 2 beschrieben verfahren. Neben Produkten der Totaloxidation (CO und CO₂) können bei dieser Reaktion unterschiedliche Hauptprodukte in unterschiedlichem Ausmaß auftreten, die aufgrund typischer Massensignale identifizierbar sind: Acrolein (m/z = 56), 1,5-Hexadien (m/z = 67), Benzol (m/z = 78) und Allylalkohol oder Propenoxid (m/z = 58). Als Bibliothek wurde eine Schieferplatte mit 33 verschiedenen AMM-Katalysatoren (je 2,5 mg) eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: AMM-Katalysatorbibliothek*

	1	2	3	4	5	6
1	Sc ₂ Si	Y ₂ Si	V ₅ Si	Ta ₂ Si	Cr ₂ Si	Fe ₂ Si
2	Co ₂ Si	Rh ₂ Si	Ni ₂ Si	Cu ₆ Si	Ag ₂ Si	Au ₂ Si
3	In ₂ Si	Si	Sn ₅ Si	Bi ₁₀ Si	Te ₂ Si	W ₃ Ti
4	W ₃ Zr	Mo ₃ Ti	Mo ₃ Zr	Sb ₃ Ti	Sb ₃ Zr	Cu ₃ Ti
5	Cu ₃ Zr	In ₃ Ti	In ₃ Zr	Re ₃ Ti	Re ₃ Zr	Cr ₃ Ti
6	Cr ₃ Zr	Fe ₃ Ti	Fe ₃ Zr			

* amorphe, mikroporöse Mischoxide; die tiefgestellte Zahl gibt den molaren %-Anteil des katalytisch aktiven Metalloxids an, der %-Gehalt des Matrixoxids ergibt sich aus der Differenz zu 100% (z.B. Fe₃Zr = 3% FeO_x in 97% ZrO₂)

Über Massendurchflussregler wurde ein Propen / synthetische Luft-Verhältniss von 0,4 bei einem Gesamtfluß von 7ml/min in der zuführenden Kapillare eingestellt. Die Reaktion wurde bei 450, 500 und 550 °C untersucht. Eine Auswahl typischer Ergebnisse ist in Figur 5 (500 °C) dargestellt. Deutlich sichtbar ist die unterschiedliche Selektivität der verschiedenen Katalysatormaterialien. Die in Figur 6 dargestellten Ergebnisse reproduzieren in nahezu perfekter Weise die bereits bekannte Ergebnisse derselben Reaktion im konventionellen Strömungsrohrreaktor im Labor-maßstab (ca.

500mg Katalysatormasse, V/t = 200ml/min) (Orzesek, Dissertation Universität GH Essen, 1998; Orzesek et al., Chem. Eng. Technol. im Druck).

Beispiel 4: Hydrierreaktion

Analog Beispiel 1 wurden Komponenten auf einer Bibliothek von amorphen mikroporösen Mischoxiden (je 2,5 mg) mit einer Mischung von 1 ml/min Propen und 2,5 ml/min H₂ beströmt (Temp. 70 °C). Im MS zeigten sich bei den Mischungen AMM-Pd₁Si und AMM-Pt₂Si ein intensives Signal bei m/z = 29 (signifikant für die Bildung von n-Propan). Bei AMM-Pt₁Ti und AMM-Pd₁Ti war nur ein schwaches, bei allen anderen vermessenen Komponenten war kein signifikantes m/z = 29 Signal detektierbar.

Beispiel 5: Photokatalyse

Analog Beispiel 1 wurde eine Bibliothek mit TiO₂-Photokatalysatoren bei einer Temperatur von 30 °C mit aceton- und wasserhaltiger Luft beströmt. Zusätzlich zur MS-Kapillare und der Gaszuführung enthielt das Kapillarbündel noch einen Lichtleiter, mit dem die Komponentenoberfläche intensiv mit Licht bestrahlt wurde (Lichtquelle: 50 W Halogenglühlampe mit Fokussiereinrichtung, Lichtleiterinnendurchmesser 1 mm). Im Massenspektrometer zeigte sich ein Abfall der Acetonkonzentration (m/e = 58) reproduzierbar mit Einschalten der Beleuchtungsquelle.

Beispiel 6: Oxidation von Propen untersucht mit doppelt fokussierendem Massenpektrometer

Während in den Beispielen 2-5 die entstehenden gasförmigen Produkte mit Hilfe eines einfachen Massenspektrometers analysiert wurden, macht Beispiel 6 die Vorteile des Einsatzes von Massenspektometern mit höherer

Empfindlichkeit und besserer Auflösung deutlich. So kann z.B. an Stelle eines einfachen Massenspektrometers auch ein doppelt fokussierendes Sektorfeldgerät oder ein Ionen-Cyclotron-Resonanz-Massenspektrometer (ICR-MS) über die Kapillare gekoppelt mit dem Analyseroboter eingesetzt werden. Der Einsatz solcher Geräte hat den Vorteil drastisch erhöhter Empfindlichkeit und analytischer Auflösung. Dies bedeutet, daß mit wesentlich kleineren Katalysatormengen oder geringerer Gesamtoberfläche gearbeitet werden kann und daß MS-Fragmente gleicher Masse, aber unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung, wie z.B. Kohlenmonoxid, Ethylen und Stickstoff (alle $m/z = 28$) grundlinienaufgelöst in kombinatorischen Experimenten erfasst werden können. Die Empfindlichkeit der Messungen wird so groß, daß auch glasartige Katalysatoren, wie sie häufig in robotergesteuerten Synthesen erzeugt werden, in Mengen < 0.1 mg noch zuverlässig MS-messbare Produkt-Intensitäten ergeben. Während in den Beispielen 2-5 mit einer unbeheizten Kapillare nur gasförmige Produkte analysiert wurden, wird in Beispiel 6 eine beheizte Kapillare eingesetzt, die es erlaubt auch schwerer flüchtige Verbindungen zu detektieren.

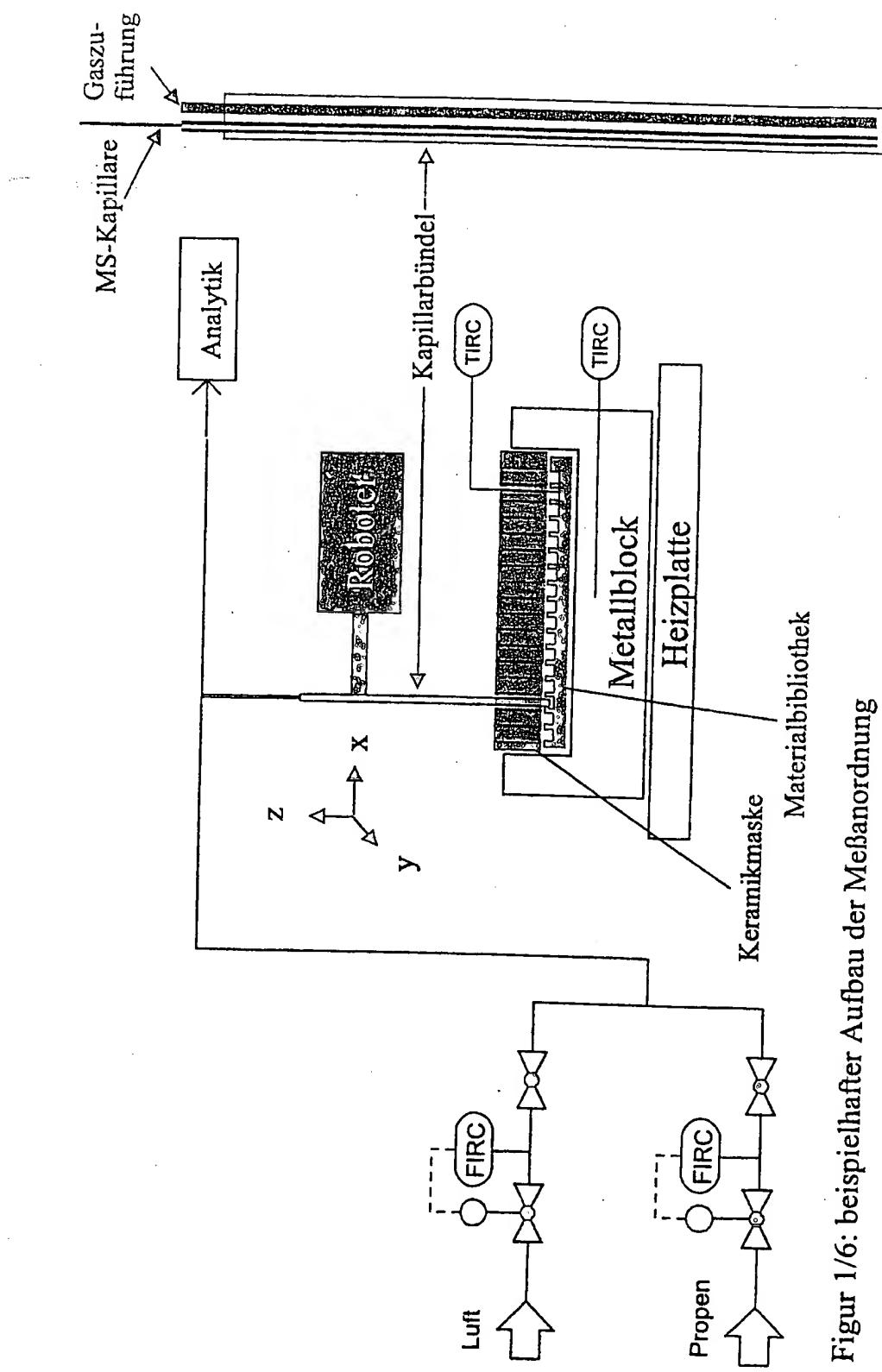
Allgemein wurde wie in Beispiel 3 verfahren, allerdings wurde ein doppelt fokussierendes Massenspektrometer (Auflösung bis 10.000) an Stelle des in Beispielen 1-5 eingesetzten Gasanalysengerätes verwendet. Als Bibliothek diente eine, durch Robotersynthesen hergestellte AMM-Bibliothek, vergleichbar der in Beispiel 2, aber mit geringeren Katalysatormengen. Die Katalysatoren lagen nicht mehr pulverförmig, wie in den Beispielen 1-5 vor (je 2,5 mg), sondern als glasartige Schicht in Mengen von 0,2-1 mg. Die Kapillare zwischen dem Roboter und dem Massenspektrometer wurde mit einem 2m Thermoelement (1mm Durchmesser) in einem Schrumpfschlauch verbunden und durch Anlegen einer Spannung auf Temperaturen bis 250 °C beheizt. Durch die Beheizung der Kapillare können auch schwerer flüchtige

Produkte analysiert werden. In einfachen Tests wurde gefunden, daß mit dieser beheizten Kapillare z.B. Phenol in der Luft über einer Phenol-haltigen Flasche oder Glykol über einer Glykol-haltigen Flasche im MS nachweisbar werden. Versuche mit dem in Beispielen 1-5 eingesetzten Quadrupol-Massenspektrometer zeigten keine meßbaren Intensitäten (zu schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis). Figur 6 zeigt anhand ausgewählter Produktspektren, die nun mit dem Sektorfeld-Massenspektrometer erhalten wurden, daß Acrolein ($m/z = 56$) bzw. Benzol ($m/z = 78$) selektiv auf den einzelnen Katalysatoren gebildet werden. Die Abbildung zeigt, daß katalytische Aktivität und Selektivität auch auf kleinsten Katalysatormengen zuverlässig erkennbar ist.

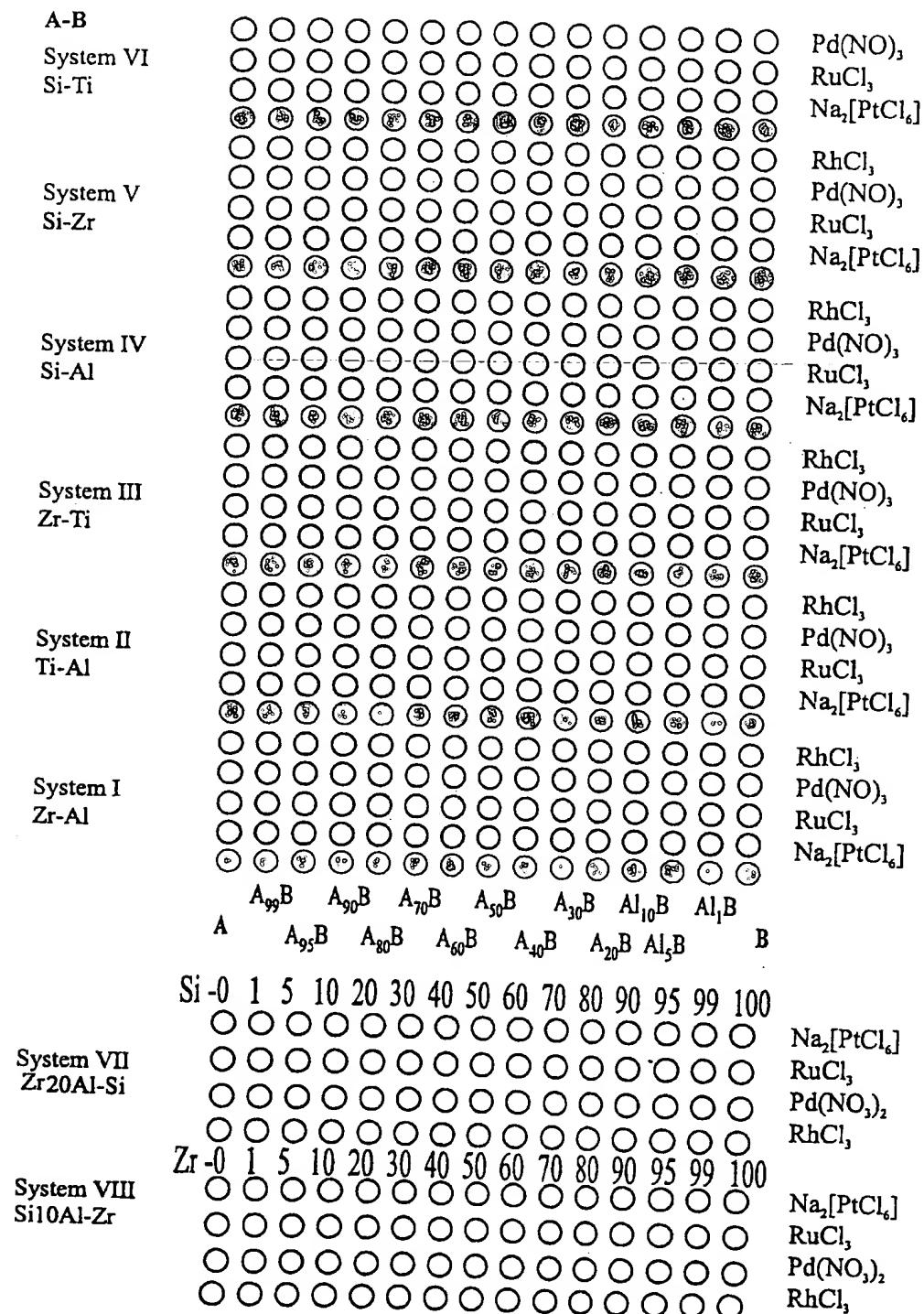
Patentansprüche

1. Verfahren zur automatisierten Durchführung von Reaktionen auf Materialbibliotheken und zur Analyse der bei diesen Reaktionen entstehenden Produkte mit Hilfe eines Robotersystems, dadurch gekennzeichnet, daß ein Satz von Zuführungsleitungen für Reaktionssubstanzen, Abführungsleitungen für Reaktionsprodukte und/oder signalführende Leitungen in einem Bündel oder mehrere derartige Sätze in mehreren Bündeln von Kapillaren angeordnet sind, die vom Roboter über den einzelnen Komponenten einer Materialbibliothek zeitlich nacheinander bzw. über mehreren Komponenten gleichzeitig positioniert werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Komponenten der Materialbibliotheken in den Bohrungen einer Platte untergebracht oder durch eine mit Bohrungen versehenen Platte abgedeckt sind, und die Kapillarbündel vom Roboter in die Bohröffnungen mit den Komponenten der Materialbibliothek positioniert werden.
3. Verfahren nach Ansprüchen 1-2, wobei eine Abführungsleitung für Reaktionsprodukte im Kapillarbündel zu einem Analysegerät führt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Analysegerät ein Massenspektrometer, ein Chromatograph oder eine Kombination von beiden ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei eine signalführende Leitung im Kapillarbündel in Form eines Lichtleiters zur Bestrahlung der Komponenten der Materialbibliothek mit elektromagnetischer Strahlung eingesetzt wird.

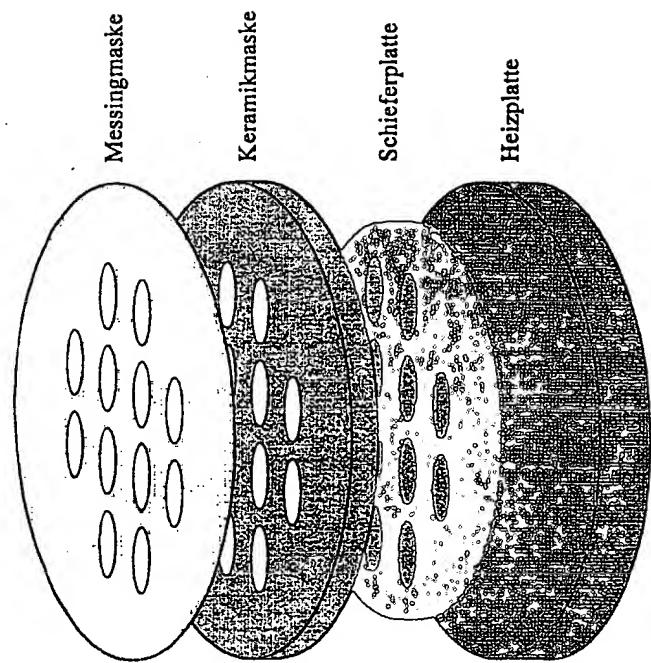
6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei eine signalführende Leitung im Kapillarbündel in Form eines Lichtleiters zu einem Detektor führt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Detektor ein UV- VIS- IR- oder Ramanspektrometer ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1-7, wobei der Ablauf der Reaktion als Funktion der Zeit registriert wird.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1-8, wobei die Materialbibliothek auf einer beheizbaren Platte fixiert ist.
10. Verfahren nach Ansprüchen 1-9, wobei die Komponenten der Materialbibliothek Katalysatoren, Sensoren oder Leuchtstoffe sind.
11. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionen Oxidations- oder Reduktionsreaktionen in der Gasphase sind, die direkt auf der offenen Bibliothek durchgeführt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als Robotersystem ein Pipettierroboter eingesetzt wird, in dem die Pipette ersetzt ist durch das Bündel von Kapillaren für Zu- und Abführungsleitungen und/oder signalführenden Leitungen.



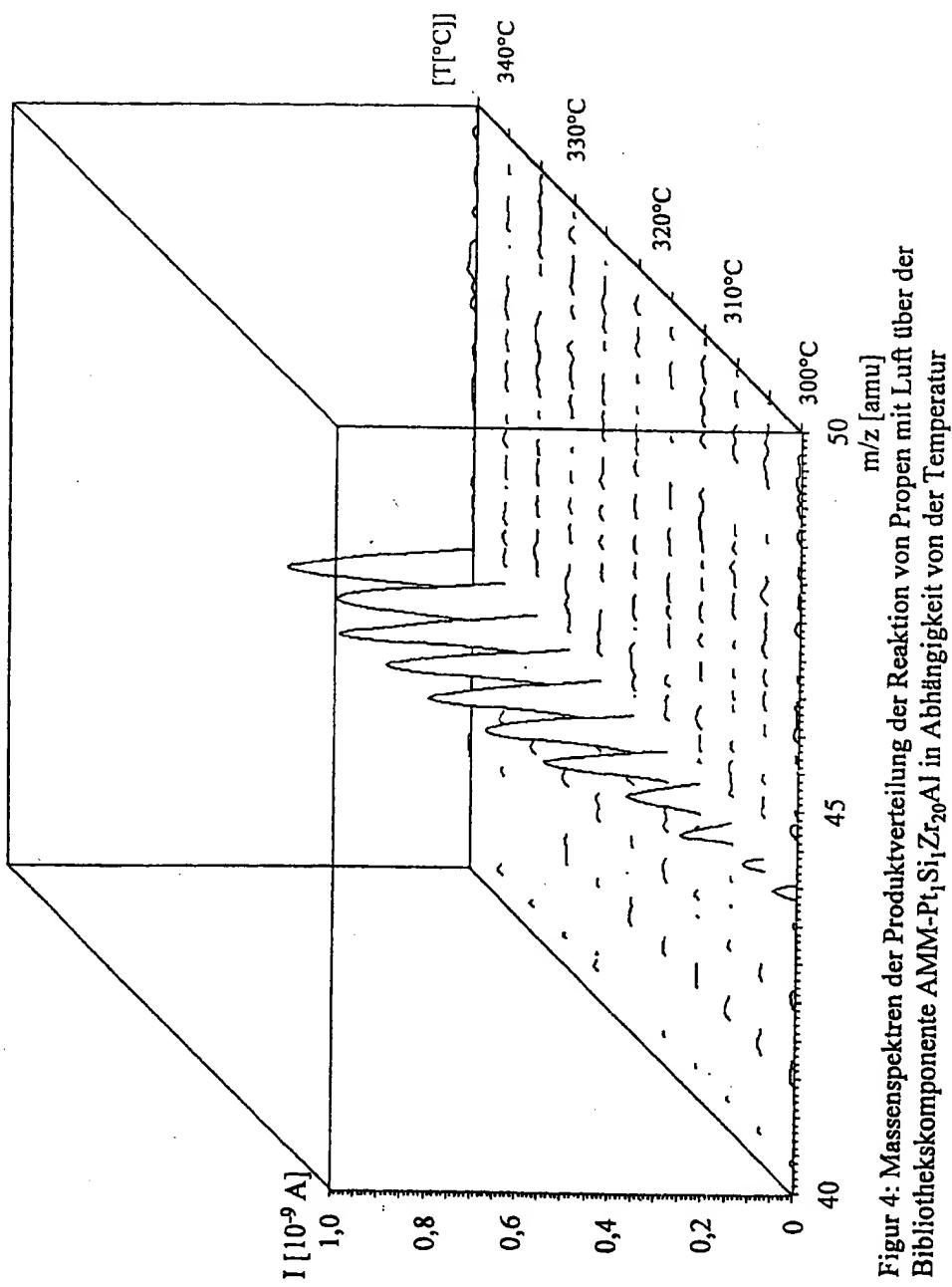
Figur 1/6: beispielhafter Aufbau der Meßanordnung



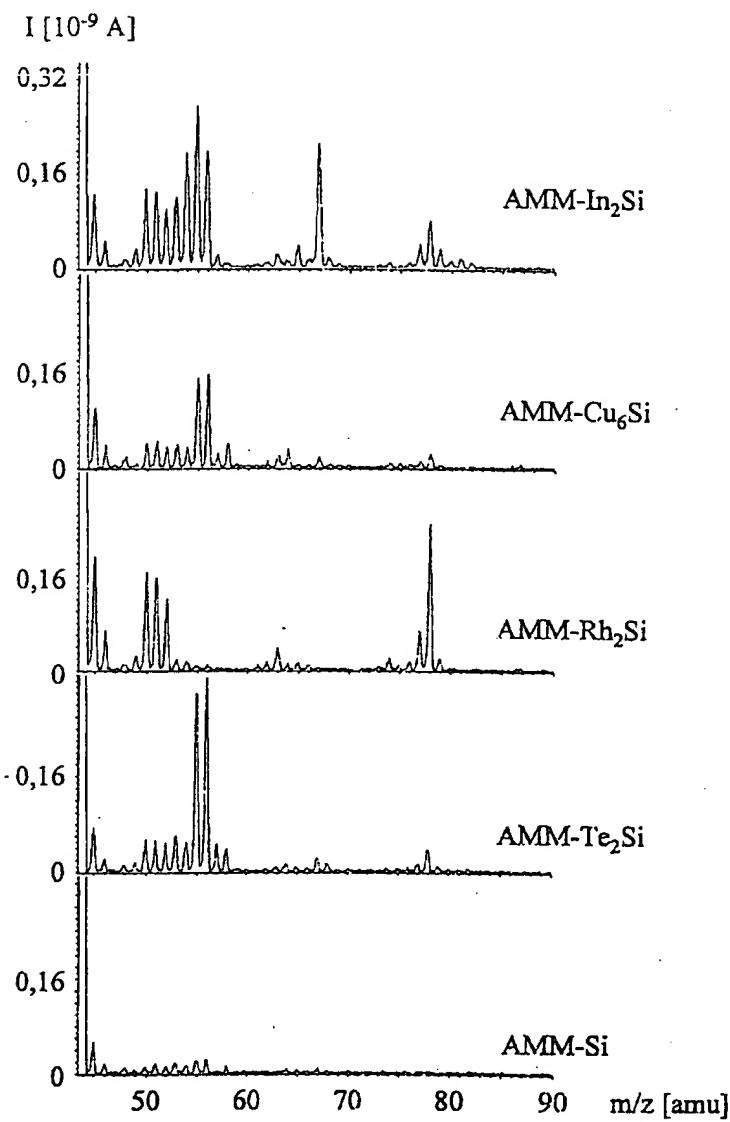
Figur 2/6: Belegungsplan der Katalysatorbibliothek



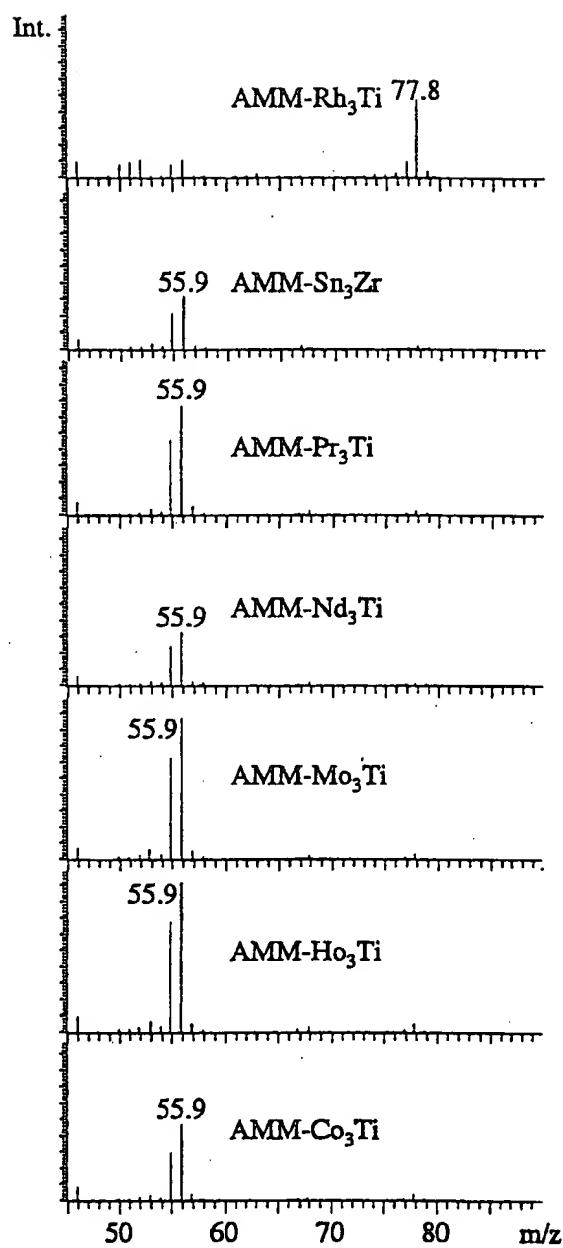
Figur 3: schematischer Aufbau der Bibliothek zur Durchführung und
Untersuchung von Reaktionen



Figur 4: Massenspektren der Produktverteilung der Reaktion von Propen mit Luft über der Bibliothekskomponente AMM-Pt₁Si₁Zr₂₀Al in Abhängigkeit von der Temperatur



Figur 5: ausgewählte Massenspektren der Produktverteilung aus Beispiel 2, gemessen bei 500°C



Figur 6: Produktspektren auf ausgewählten Katalysatorkomponenten
(Katalysatormenge < 1 mg) bei der Oxidation von Propen mit Luft bei 500 °C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 00/03592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N1/00 H01J49/04 G01N31/10 G01N35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N H01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 15969 A (SYMYX) 16 April 1998 (1998-04-16) page 5, line 18 - line 26 page 22, line 15 -page 23, line 15; figures 7-9 page 24, line 11 - line 12 page 34, line 1 -page 35, line 16; figures 24,25 ---	1-4,8-12
Y	GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 3 February 1999 (1999-02-03) page 2, line 6 -page 3, line 20 ---	1,5-7
Y	US 5 290 513 A (BERTHOLD FRITZ ET AL) 1 March 1994 (1994-03-01) abstract; figure 1 column 6, line 3 - line 32 column 10, line 22 - line 29; figure 2 ---	1,5-7 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

28 August 2000

06/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Jpnal Application No

PCT/EP 00/03592

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 32208 A (TECHNOLOGY LICENSING CO L L C ;WILLSON RICHARD COALE III (US)) 4 September 1997 (1997-09-04) page 5, line 16 - line 24 page 15, line 11 - line 23 page 19, line 19 - line 28 page 20, line 7 - line 14 page 21, line 5 - line 8 -----	1,5-7
X	JANDELEIT B ET AL: "KOMBINATORISCHE MATERIALFORSCHUNG UND KATALYSE" ANGEWANDTE CHEMIE, DE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, vol. 111, 1999, pages 2649-2689, XP000856114 ISSN: 0044-8249 figures 19,20 -----	1
X	DD 234 941 A (LEUNA WERKE VEB) 16 April 1986 (1986-04-16) the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/03592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9815969	A 16-04-1998	US 6030917 A AU 4673497 A AU 4749397 A AU 4812097 A AU 4902497 A EP 1019947 A EP 0934515 A EP 1021711 A WO 9815813 A WO 9815501 A WO 9815805 A US 5959297 A AU 3741897 A EP 0985678 A EP 0983983 A JP 11514012 T WO 9803521 A AU 7801698 A EP 0923590 A EP 0920436 A EP 0978499 A WO 9856796 A AU 8499798 A EP 0950114 A EP 1000074 A WO 9905318 A WO 9905154 A US 6034775 A	29-02-2000 05-05-1998 05-05-1998 05-05-1998 05-05-1998 19-07-2000 11-08-1999 26-07-2000 16-04-1998 16-04-1998 16-04-1998 28-09-1999 10-02-1998 15-03-2000 08-03-2000 30-11-1999 29-01-1998 30-12-1998 23-06-1999 09-06-1999 09-02-2000 17-12-1998 16-02-1999 20-10-1999 17-05-2000 04-02-1999 04-02-1999 07-03-2000
GB 2327754	A 03-02-1999	NONE	
US 5290513	A 01-03-1994	DE 4123817 A EP 0523521 A JP 2114972 C JP 5209830 A JP 8012150 B	21-01-1993 20-01-1993 06-12-1996 20-08-1993 07-02-1996
WO 9732208	A 04-09-1997	US 6063633 A AU 1967997 A CA 2247259 A CN 1226966 A EP 0883806 A JP 2000506265 T	16-05-2000 16-09-1997 04-09-1997 25-08-1999 16-12-1998 23-05-2000
DD 234941	A 16-04-1986	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03592

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N1/00 H01J49/04 G01N31/10 G01N35/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N H01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHEN UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 15969 A (SYMYX) 16. April 1998 (1998-04-16) Seite 5, Zeile 18 - Zeile 26 Seite 22, Zeile 15 -Seite 23, Zeile 15; Abbildungen 7-9 Seite 24, Zeile 11 - Zeile 12 Seite 34, Zeile 1 -Seite 35, Zeile 16; Abbildungen 24,25	1-4,8-12
Y	GB 2 327 754 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 3. Februar 1999 (1999-02-03) Seite 2, Zeile 6 -Seite 3, Zeile 20 ---	1,5-7 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. August 2000

06/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Hocquet, A

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03592

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 290 513 A (BERTHOLD FRITZ ET AL) 1. März 1994 (1994-03-01) Zusammenfassung; Abbildung 1 Spalte 6, Zeile 3 – Zeile 32 Spalte 10, Zeile 22 – Zeile 29; Abbildung 2 ----	1,5-7
A	WO 97 32208 A (TECHNOLOGY LICENSING CO L L C ;WILLSON RICHARD COALE III (US)) 4. September 1997 (1997-09-04) Seite 5, Zeile 16 – Zeile 24 Seite 15, Zeile 11 – Zeile 23 Seite 19, Zeile 19 – Zeile 28 Seite 20, Zeile 7 – Zeile 14 Seite 21, Zeile 5 – Zeile 8 ----	1,5-7
X	JANDELEIT B ET AL: "KOMBINATORISCHE MATERIALFORSCHUNG UND KATALYSE" ANGEWANDTE CHEMIE, DE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, Bd. 111, 1999, Seiten 2649-2689, XP000856114 ISSN: 0044-8249 Abbildungen 19,20 ----	1
X	DD 234 941 A (LEUNA WERKE VEB) 16. April 1986 (1986-04-16) das ganze Dokument ----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03592

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9815959	A	16-04-1998	US 6030917 A		29-02-2000
			AU 4673497 A		05-05-1998
			AU 4749397 A		05-05-1998
			AU 4812097 A		05-05-1998
			AU 4902497 A		05-05-1998
			EP 1019947 A		19-07-2000
			EP 0934515 A		11-08-1999
			EP 1021711 A		26-07-2000
			WO 9815813 A		16-04-1998
			WO 9815501 A		16-04-1998
			WO 9815805 A		16-04-1998
			US 5959297 A		28-09-1999
			AU 3741897 A		10-02-1998
			EP 0985678 A		15-03-2000
			EP 0983983 A		08-03-2000
			JP 11514012 T		30-11-1999
			WO 9803521 A		29-01-1998
			AU 7801698 A		30-12-1998
			EP 0923590 A		23-06-1999
			EP 0920436 A		09-06-1999
			EP 0978499 A		09-02-2000
			WO 9856796 A		17-12-1998
			AU 8499798 A		16-02-1999
			EP 0950114 A		20-10-1999
			EP 1000074 A		17-05-2000
			WO 9905318 A		04-02-1999
			WO 9905154 A		04-02-1999
			US 6034775 A		07-03-2000
GB 2327754	A	03-02-1999	KEINE		
US 5290513	A	01-03-1994	DE 4123817 A		21-01-1993
			EP 0523521 A		20-01-1993
			JP 2114972 C		06-12-1996
			JP 5209830 A		20-08-1993
			JP 8012150 B		07-02-1996
WO 9732208	A	04-09-1997	US 6063633 A		16-05-2000
			AU 1967997 A		16-09-1997
			CA 2247259 A		04-09-1997
			CN 1226966 A		25-08-1999
			EP 0883806 A		16-12-1998
			JP 2000506265 T		23-05-2000
DD 234941	A	16-04-1986	KEINE		